

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 11 AUG 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 32 113.2

**Anmeldetag:** 16. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** Bayer AG, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat enthaltende  
Arzneimittel

**IPC:** A 61 K 31/53

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Agurks

**Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat enthaltende Arzneimittel**

Die Anmeldung betrifft Arzneimittel, welche Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen als Trihydrat in fester Form enthalten, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5

Der pharmazeutische Wirkstoff Vardenafil (IUPAC-Name: 2-Ethoxy-5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on), Vardenafil Hydrochlorid und Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat und deren Verwendung zur Behandlung der Erektile Dysfunktion werden in der WO 99/24433 als Beispiele 19, 20 bzw. 336 beschrieben.

10

Es wurde gefunden, dass Vardenafil Hydrochlorid in vier verschiedenen polymorphen Formen auftritt (wasserfreie Modifikationen I mit Schmelzpunkt 217°C, Modifikation II mit Schmelzpunkt 190°C, Modifikation III mit Schmelzpunkt 183 – 186°C, Modifikation IV mit Umwandlungspunkt 166°C) und dass sich bei Raumtemperatur keine dieser polymorphen Formen bevorzugt bildet. Des Weiteren können die einzelnen polymorphen Formen in Abhängigkeit von der Umgebungsfeuchte und Temperatur unterschiedliche Wassermengen aufnehmen und mit Wasser weitere polymorphe Formen, sogenannte pseudopolymorphe Formen bilden.

15

20

Da verschiedene polymorphe Formen einer Substanz sich häufig hinsichtlich ihres Lösungsverhaltens unterscheiden, können sich diese Unterschiede z.B. in der Bioverfügbarkeit (AUC), maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und dem Zeitpunkt des Auftretens der maximalen Plasmakonzentration (AUC<sub>max</sub>) äußern. Auch eine Minderresorption mit der Folge einer unzureichenden oder gänzlich ausbleibenden Wirkung ist möglich.

25

Es besteht daher einerseits das Problem, dass feste Arzneimittel den Wirkstoff Vardenafil Hydrochlorid in definierter und reproduzierbarer Form enthalten müssen. Andererseits sind aber die polymorphen Formen von Vardenafil HCl nicht in reiner

30

Form herstellbar bzw. isolierbar, da sie jeweils geringe Mengen Wasser aufnehmen und somit als Mischung der polymorphen Form und eines Hydrates vorliegen.

5 Aus diesen Gründen eignet sich Vardenafil Hydrochlorid nicht als Inhaltsstoff von Arzneimitteln, in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegen soll.

10 Es wurde nun gefunden, dass bei Verwendung von Vardenafil Hydrochlorid in Form des Trihydrats feste Arzneimittel in einheitlicher und reproduzierbarer Form erhalten werden können, wenn diese Arzneimittel während oder nach ihrer Herstellung befeuchtet werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form, dadurch gekennzeichnet, dass

15

a) bei der Herstellung des Arzneimittels Vardenafil Hydrochlorid mit beliebigem Kristallwassergehalt eingesetzt wird,

20

b) auf einer Verarbeitungszwischenstufe oder im Endprodukt das Vardenafil Hydrochlorid in die Trihydratform überführt wird, und

c) gegebenenfalls bei den folgenden Verfahrensschritten die Verfahrensbedingungen so kontrolliert werden, dass sich der Kristallwassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht wesentlich ändert.

25

In diesem Verfahren kann Vardenafil Hydrochlorid mit einem beliebigen Wassergehalt, d.h. als Trihydrat oder in einer Form, deren Kristallwassergehalt wesentlich von 9,3 Gewichts-% abweicht, eingesetzt werden.

30

In einer der nächsten Verarbeitungsstufen oder im Endprodukt wird Vardenafil Hydrochlorid in die Trihydratform überführt und gegebenenfalls bei den folgenden

Verfahrensschritten die Verfahrensbedingungen so kontrolliert, dass sich der Kristallwassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht ändert.

Die Überführung in die Trihydratform erfolgt erfindungsgemäß dadurch, dass die Verarbeitungszwischenstufe oder das Endprodukt in einer geeigneten Anlage so lange mit befeuchtetem Gas in Kontakt gebracht werden, bis sich im Wesentlichen das Trihydrat von Vardenafil Hydrochlorid gebildet hat.

Befeuchtetes Gas ist insbesondere Luft mit einer relativen Feuchte von 35 % bis 100 %, besonders bevorzugt 50 % bis 99 %. Geeignete Anlagen sind alle Anlagen in denen das befeuchtete Gas eingeleitet und mit den Arzneiformen möglichst gleichmäßig in Kontakt gebracht werden kann oder in denen die Arzneiformen bei den genannten Bedingungen inkubiert werden können. Die Über- oder Einleitdauer mit dem befeuchteten Gas beziehungsweise die Verweildauer der Arzneiform in der Anlage und die relative Feuchte des Gases hängt vom Ausgangswassergehalt der Arzneiform und dem Mengenverhältnis zwischen befeuchtetem Gas und Arzneiform ab. Sie kann von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen variieren, in den meisten Fällen sind 0,5 – 12 Stunden ausreichend. Bei verpackten Arzneiformen sind im Allgemeinen Zeiten von 1 Tag – 6 Monaten ausreichend.

Feste Arzneimittel sind alle Arzneiformen, die Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form enthalten wie Pulver, Granulate, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, schnell lösliche Plättchen oder Hartgelatine kapseln.

Feste Arzneimittel im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Tabletten, insbesondere überzogene Tabletten, da bei der Verarbeitung von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zur Herstellung von Tabletten, insbesondere beim Überziehen der Tabletten, nach den üblichen Methoden in besonderem Maße das Trihydrat wieder teilweise oder vollständig dehydratisiert wird und der Wirkstoff wieder uneinheitlich in mehreren polymorphen und pseudo-polymorphen Formen vorliegt.

Neben Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, das bei Raumtemperatur in nur einer Kristallmodifikation vorliegt (Wassergehalt im Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat beträgt 9,3 Gewichts-%) enthalten die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel weitere dem Fachmann bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe.

5

Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten zusätzlich zum Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat vorzugsweise Füllmittel, Sprengmittel und Schmiermittel und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe. Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten vorzugsweise Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zu 0,1 – 70 Gewichts-%, das Sprengmittel zu 0,1 – 10 Gewichts-%, das Schmiermittel zu 0,1 – 2 Gewichts-% und gegebenenfalls weitere Hilfsmittel sowie das Füllmittel als restliche Bestandteile.

10

Als Füllmittel enthält die Tablette vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, als Sprengmittel vorzugsweise Crospovidon, als Schmiermittel vorzugsweise Magnesiumstearat.

15

Weitere Hilfsmittel, die gegebenenfalls der Tablette zugefügt werden können, sind beispielhaft und vorzugsweise Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliciumdioxid.

20

Besonderes bevorzugt sind überzogene Tabletten, die auch in applikationsfertiger Form den Wirkstoff Vardenafil Hydrochlorid in reproduzierbarer Weise in der Modifikation des Trihydrates enthalten.

25

Überzogene Tabletten sind durch das Europäische Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997, Seite 1852, eindeutig definiert: „Überzogene Tabletten sind Tabletten, die mit einer Schicht oder mehreren Schichten von Mischungen verschiedener Substanzen, z.B. mit natürlichen oder synthetischen Harzen, Gummen, Gelatine, inaktiven und unlöslichen Füllmitteln, Zuckern, Weichmachern, Polyolen, Wachsen, zugelassenen Farbmitteln sowie gegebenenfalls Geschmackskorrigentien und Wirkstoffen überzogen sind. Die Substanzen, die als Überzug dienen, werden normalerweise in Lösung oder als Suspension unter Bedingungen, bei denen das Lösungs- oder Dispersionsmittel

30

verdunstet, aufgebracht. Ist der Überzug ein sehr dünner Polymerüberzug, werden die Tabletten als Filmtabletten bezeichnet.“

5 Ferner wird auf die Definition von Tabletten im Europäischen Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997 Bezug genommen.

10 Da während des Prozesses das Lösungs- oder Dispergiermittel abzutrocknen und der Lack zu verfilmen ist, tritt bei der Herstellung von überzogenen Tabletten enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat nach den üblichen Verfahren ein Verlust an Kristallwasser des Wirkstoffes in besonders hohem Maße ein.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist daher ein Verfahren in dem überzogene Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat Tabletten hergestellt werden, welche auch in applikationsfertiger Form Vardenafil Hydrochlorid in reproduzierbarer Weise in der Form des Trihydrates enthalten.

20 In diesem bevorzugten Verfahren werden die überzogenen Vardenafil HCl Tabletten einem Rehydratisierverfahren unterworfen. Dabei bildet sich in allen Fällen in der überzogenen Tablette überraschenderweise ein und dasselbe Trihydrat von Vardenafil HCl und zwar unabhängig davon, welche polymorphe Form oder Mischung polymorpher Formen von Vardenafil Hydrochlorid zunächst in der überzogenen Tablette enthalten war.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von überzogenen Tabletten enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, das dadurch gekennzeichnet ist, dass nach üblichen Methoden hergestellte überzogene Tabletten enthaltend Vardenafil Hydrochlorid in einer oder mehreren beliebigen (Hydrat) Modifikationen, einem Rehydratisierungsprozess unterworfen werden.

30 Der Rehydratisierungsprozess wird vorzugsweise so durchgeführt, dass die überzogenen Tabletten in einer geeigneten Anlage so lange mit befeuchtetem Gas in

Kontakt gebracht werden bis sich in der Arzneiform das Trihydrat von Vardenafil HCl gebildet hat.

5 Geeignete Anlagen in denen der Rehydratisierungsprozess durchgeführt wird, sind beispielhaft und vorzugsweise Klimaschränke, Wirbelschichtgranulatoren, Lackiergeräte oder Trommeln.

Befeuchtetes Gas ist beispielhaft und vorzugsweise Luft mit einer relativen Feuchte von 35 % bis 100 %, besonders bevorzugt 50 % bis 99 %.

10

Während des Rehydratisierungsvorganges können die überzogenen Tabletten in der Anlage ruhen, beispielsweise auf Hordenblechen eines Klimaschranks oder auf dem Bodenblech eines Wirbelschichtgranulators oder auch zur besseren Durchmischung ständig oder gelegentlich bewegt werden, beispielsweise in der Trommel einer Lackieranlage. Es ist auch möglich, den Rehydratisierungsprozess nach Verpackung der überzogenen Tabletten in einer wasserdampfdurchlässigen Verpackung durchzuführen. Hierzu werden die verpackten überzogenen Tabletten in einem Klimaraum inkubiert.

20

Die Zeitdauer der Rehydratisierung hängt vom Ausgangswassergehalt der überzogenen Tablette, der relativen Feuchte des befeuchteten Gases und dem Mengenverhältnis zwischen befeuchtetem Gas und der überzogenen Tablette ab. Sie kann von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen variieren, in den meisten Fällen sind 0,5 – 12 Stunden Rehydratisierungszeit ausreichend. Im Fall der Rehydratisierung in wasserdampfdurchlässiger Verpackung hängt die Rehydratisierungsdauer zusätzlich von der Wasserdampfdurchlässigkeit des Packmittels ab. In pharmazeutisch üblichen Blisterpackungen sind im Allgemeinen Zeiten von 1 Tag bis zu 6 Monaten ausreichend.

30

Wird die Rehydratisierung auf einer Verarbeitungszwischenstufe ausgeführt, werden die nachfolgenden Verfahrensbedingungen so kontrolliert, dass sich der Kristall-

wassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht ändert. Hierzu werden die nachfolgenden Verfahrensschritte bei relativen Luftfeuchten der produktberührenden Luft von 30 – 100 %, vorzugsweise 35 – 99 % durchgeführt.

5      Erstaunlicherweise ist es durch das erfindungsgemäße Verfahren möglich, auch noch im dichten Gefüge der fertigen lackierten Tablette undefinierte Modifikationsgemische von Vardenafil Hydrochlorid vollständig in die Trihydratform zu überführen. Dabei treten keine unerwünschte Nebeneffekte auf die Qualität der überzogenen Tablette ein, wie beispielsweise ein Zerbröseln, ein Aufplatzen von Lackschichten  
10      oder eine Verminderung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes.

Es wurde auch gefunden, dass die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten gegenüber überzogenen Tabletten, die unter Verwendung von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in üblichen Verfahren hergestellt werden, eine  
15      Reihe von Vorteilen haben.

Gegenstand der Anmeldung sind daher auch die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten.

20      Der Vorteil der erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten ist, dass die Kristallstruktur des Wirkstoffes im Arzneimittel eindeutig definiert, reproduzierbar und über einen weiten Bereich relativer Luftfeuchten stabil ist, entsprechende überzogene Tabletten weisen einen rascheren Zerfall auf und entgegen der Erwartung aus dem bisherigen Stand der Technik  
25      (David J.W. Grant, T. Higuchi, Techniques of Chemistry, Volume XXI, Seiten 38, 42 und 43) ist die Auflösegeschwindigkeit des Wirkstoffes aus den erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten unverändert schnell.

30      Die erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten können anhand der Kristallstruktur durch das Raman – Spektrum (das FT-



5 Ramanspektrum von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zeigt einen signifikanten Peak bei  $1701\text{ cm}^{-1}$ . Wasserärmere polymorphe und pseudo - polymorphe Formen und deren Mischungen haben dagegen eine Bande bei  $1692\text{ cm}^{-1}$ ), IR - Spektrum, NIR - Spektrum, FIR - Spektrum,  $^{13}\text{C}$  Festkörper NMR - Spektrum und das Röntgendiffraktogramm eindeutig definiert werden (vgl. Abbildungen 2, 4 - 8 und Tab. 3 - 8 in der Anlage).

10 Bezüglich der Herstellung von Vardenafil Hydrochlorid und Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat wird auf die Offenbarung der WO 99/24433, insbesondere auf die Beispiele 20 bzw. 336, hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Vorzugsweise besteht das Vardenafil Hydrochlorid in den Arzneimitteln zu mindestens 90 Mol-%, besonders bevorzugt zu mindestens 95 Mol-% aus der Trihydratform.

15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bzw. die nach den erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Arzneimittel, insbesondere die erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren, insbesondere zur Behandlung sexueller Dysfunktionen, ganz besonders zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen mehrere, unerwartete Vorteile auf:

- 25 1. Die Arzneimittel enthalten Vardenafil Hydrochlorid nur in einer Kristallmodifikation. Die Arzneimittel lassen sich daher reproduzierbar herstellen, und sie setzen Vardenafil mit einer reproduzierbaren und einheitlichen Geschwindigkeit frei.
- 30 2. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den erfindungsgemäßen Arzneimitteln ist vergleichbar mit der aus Arzneimitteln, die den Wirkstoff

solvatfrei enthalten. Gewöhnlich ist die Freisetzungsgeschwindigkeit aus solvathaltigen, hier wasserhaltigen, Kristallen im selben Solvens, hier Wasser, kleiner als aus solvatfreien Kristallen.

5        3. Die Zerfallszeit der Arzneimittel, insbesondere der überzogenen Tabletten, ist kürzer. Die Arzneimittel sind daher besonders für die Behandlung von Krankheiten geeignet, bei denen der schnelle Wirkeintritt erwünscht ist, wie beispielsweise bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion.

10       4. Im Gegensatz zu den stark hygroskopischen Arzneimitteln, welche solvatfreies Vardenafil Hydrochlorid enthalten, sind die erfindungsgemäßen Arzneimittel über lange Zeiten lagerstabil und verändern ihre Zusammensetzung, insbesondere ihren Wassergehalt, kaum.

15       Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Beispielsweise seien genannt: oral, sublingual, bukkal, nasal, inhalativ, subcutan, oder topisch. Bevorzugt ist die orale Applikation.

20       Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

25       Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es  
30       empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung, die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

### Beispiele

**Vergleichsbeispiel 1 und Beispiel 2:** Tabletten aus üblichem Herstellungsverfahren der Walzgranulation und Lackierung und verbesserter Zerfall erfindungsgemäßer Tabletten

216 g mikrofeines Vardenafil HCl werden mit 605 g mikrokristalliner Cellulose und 43,2 g Crospovidone gemischt. Nach Zusatz von 2101 g mikrokristalliner Cellulose und 132 g Crospovidone wird gemischt und mit 350 g mikrokristalliner Cellulose, 17,5 g hochdispersem Siliciumdioxid und 35 g Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wird zu Tabletten von 6 mm Durchmesser und einer Masse von 87 mg (entspr. 5 mg Vardenafil Base) auf einer Rundläuferpresse verpresst. In einem Lackiergerät werden pro Tablette 43,5 mg einer Lacksuspension aus 4,5 % Hypromellose, 1,5 % Macrogol 400, 1,23 % Titandioxid, 0,25 % Eisenoxid gelb und 0,02 % Eisenoxid rot aufgesprüht.

### Vergleichsbeispiel 1

Vardenafil Hydrochlorid liegt in den Tabletten anteilig als Trihydrat und Anhydrat (1 bis 4 Modifikationen) vor. Die Tabletten haben eine Zerfallszeit von 2 Minuten.

### Beispiel 2

Die Tabletten werden in einem Wirbelschichtgranulator über 4 Stunden bei 150 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 30°C und 19 g/kg Wassergehalt rehydratisiert (entspricht 70 % relativer Luftfeuchte). Erfindungsgemäß *entspricht* dadurch die Modifikation des Vardenafil HCl in der Tablette dem Trihydrat. Die Tabletten weisen nur noch eine Zerfallszeit von ½ Minute auf.

**Beispiel 3:** Stabilität erfindungsgemäß hergestellter Tabletten

28,4 kg mikronisiertes Vardenafil HCl Trihydrat wird mit 69,6 kg mikrokristalliner Cellulose und 5,16 kg gesiebtem Crospovidone in einem Zwangsmischer gemischt.

Die Mischung wird mit 182 kg mikrokristalliner Cellulose und 9,84 kg Crospovidone in einem Containermischer gemischt, gesiebt und durch trockene Walzgranulation granuliert. Nach Nachmischen mit 1,50 kg hoch dispersem Siliciumdioxid und 3,00 kg Magnesiumstearat wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu Tabletten mit einer Masse von 125 mg und einem Durchmesser von 7 mm tablettiert. Die un-

lackierten Tabletten werden in einer handelsüblichen Lackieranlage mit einer Suspension aus 5,74 kg Hypromellose, 1,91 kg Macrogol 400, 1,57 kg Titandioxid, 319 g gelbem Eisenoxid, 25,5 g rotem Eisenoxid und 118 kg gereinigtem Wasser lackiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den lackierten Tabletten *entspricht nicht* der Trihydratform und stellt daher ein undefiniertes Gemisch wasserfreier und wasserhaltiger Formen von Vardenafil HCl dar. Die lackierten Tabletten werden in der Lackieranlage 5 Stunden lang bei 25°C mit Luft behandelt, die einen Wassergehalt von 16 g Wasser / kg aufweist (entspricht 80 % relativer Luftfeuchte). Die Modifikation des Vardenafil HCl in den rehydratisierten Tabletten *entspricht* dem Trihydrat.

Stabilitätstest: Die Tabletten mit Vardenafil HCl Trihydrat werden eine Woche bei 25°C und 30 % relativer Feuchte offen gelagert. Trotz der geringen Luftfeuchte tritt dabei kein Kristallwasserverlust ein und die Wirkstoffmodifikation des Vardenafil HCl *entspricht* nach wie vor der Trihydratform.

**Beispiel 4:** Wirkstofffreisetzung aus erfindungsgemäß hergestellten Tabletten

336 g Vardenafil HCl wird mit 2216 g mikrokristalliner Cellulose und 134 g Crospovidone gemischt und trocken granuliert. Nach Versetzen des Granulates wird mit 283 g mikrokristalliner Cellulose, 16 g Crospovidone und 15 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu Tabletten von 5 mm Durchmesser und einer Masse von

48 mg verpresst (entsprechend 5 mg Vardenafil Base pro Tablette). Die Tabletten werden mit 57,4 g Hypromellose, 19,1 g Macrogol 4000 und 19,1 g Titandioxid weiß lackiert und 4 Tage lang bei 25°C und 80 % relativer Luftfeuchte offen gelagert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in der Tablette *entspricht* der Trihydratform.

5

Wie die Freisetzungsdaten der Tabelle 1 zeigen, weisen die so hergestellten erfindungsgemäßen Tabletten trotz der vollständigen Wiederherstellung der Trihydratform von Vardenafil HCl in der fertigen Tablette eine extrem rasche Wirkstofffreisetzung auf.

10

**Tabelle 1:** Wirkstofffreisetzung aus Tabletten des Beispiel 4

Zeit	Wirkstofffreisetzung
5 min	100 %
10 min	101 %
30 min	101 %
45 min	101 %

Freisetzungsbedingungen: n = 6, USP Paddle, 900 ml 0.1 – M – HCl, 75 rpm, 10 µm Filter

15

**Beispiel 5** Geringe Streuung der relativen Bioverfügbarkeit erfindungsgemäßer Tabletten.

20

0,645 kg Vardenafil HCl werden mit 2,42 kg mikrokristalliner Cellulose und 161 Crospovidone gemischt, gesiebt und mit einer Walze trocken granuliert. Das Granulat wird mit 0,339 kg mikrokristalliner Cellulose, 18,8 g Crospovidone und 18 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu runden Tabletten von 7 mm Durchmesser und einer Masse von 120 mg (entsprechend 20 mg Vardenafil Base) verpresst. Die Tabletten werden mit 0,765 mg Macrogol 4000, 2,295 mg Hypromellose

25

und 0,765 mg Titandioxid (Mengen jeweils pro Tablette) lackiert. Zur Herstellung der Trihydrat-form von Vardenafil HCl in den fertigen Tabletten werden diese 72 Stunden lang auf Blechen in einem Klimaraum von 16 – 24°C und 60 - 75 % relativer Feuchte ausgelegt.

5

Zu Vergleichszwecken wird eine Lösung bestehend aus 21,49 mg Vardenafil HCl (entspr. 20 mg Vardenafil Base), 38,69 mg Methylparahydroxybenzoat, 4,298 mg Propylparahydroxybenzoat, 6448 mg Saccharose, 17419 mg Wasser und Milchsäure ad pH 3,9 hergestellt. Die Pharmakokinetik nach Gabe von Tabletten und Lösung wurden in einer randomisierten, offenen Crossover – Studie an 12 männlichen Probanden verglichen (Tabelle 2).

10

**Tabelle 2:** Pharmakokinetische Parameter nach Gabe von Tabletten des Beispiel 5 und einer Lösung (geometrische Mittel / geometrische Standardabweichungen)

15

Parameter	Tabletten entspr. Beispiel 5	Vergleichslösung
AUC ( $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ )	60,2 / 1,64	64,6 / 1,78
Cmax ( $\mu\text{g} / \text{L}$ )	21,1 / 1,86	22,5 / 2,09

Die Ergebnisse zeigen, dass erfindungsgemäße Tabletten eine relative Bioverfügbarkeit von 93 % im Vergleich zu einer wässrigen Lösung aufweisen. Da die geometrischen Standardabweichungen der Bioverfügbarkeit und maximalen Plasma – Konzentration kleiner sind als nach Gabe der wässrigen Lösung, können Streuungen infolge variabler polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von Vardenafil HCl in Feststoffform in der Tablette ausgeschlossen werden.

20

25

### Beispiel 6

0,871 kg Vardenafil HCl Trihydrat, 2,13 kg mikrokristalline Cellulose und 0,158 kg gesiebttes Crospovidone werden in einem Pflugscharmischer intensiv gemischt. Diese

Mischung wird mit 3,08 kg mikrokristalliner Cellulose und 0,167 kg Crospovidone gemischt, walzgranuliert und mit 0,0325 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 0,0650 kg Magnesiumstearat nachgemischt.

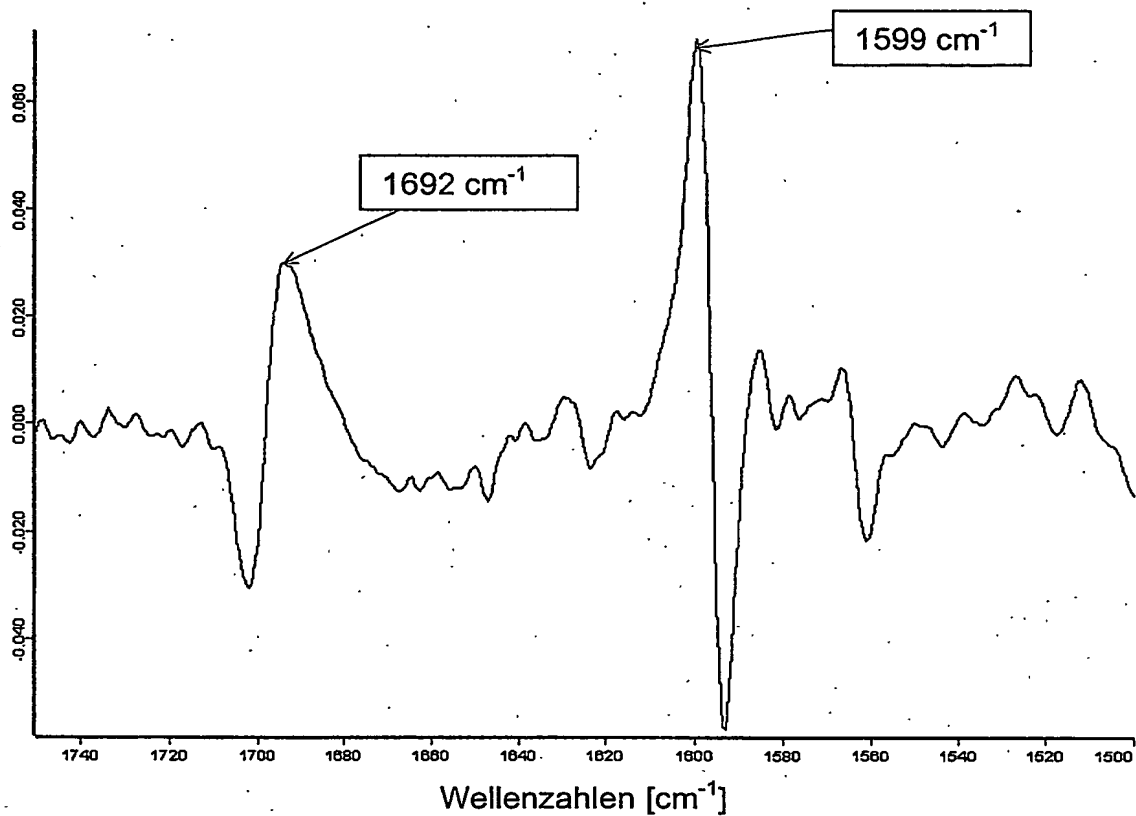
- 5 Die Mischung wird auf einer Rundlaufpresse zu Tabletten von 8 mm Durchmesser und einer Masse von 177 mg (entsprechend 20 mg Vardenafil Base) tablettiert und mit 2,76 kg einer wässrigen Lacksuspension mit 4,5 % Hypromellose, 1,5 % Macrogol 400, 1,23 % Titandioxid, 0,25 % Eisenoxid gelb und 0,02 % Eisenoxid rot in einer Lackiertrommel lackiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den Tabletten *entspricht nicht* der Trihydratform (Abbildung 1a).

- 10 Die Rehydratisierung wird durchgeführt indem die lackierten Tabletten in einen Wirbelschichtgranulator vom Typ Glatt GPCG 1/3 eingebracht werden und mit 150 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 25°C und 16 g/kg Feuchte (entsprechend 80 % relativer Luftfeuchte) für 4 Stunden behandelt werden. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den so behandelten Tabletten *entspricht* der Trihydratform (Abbildung 1b).
- 15

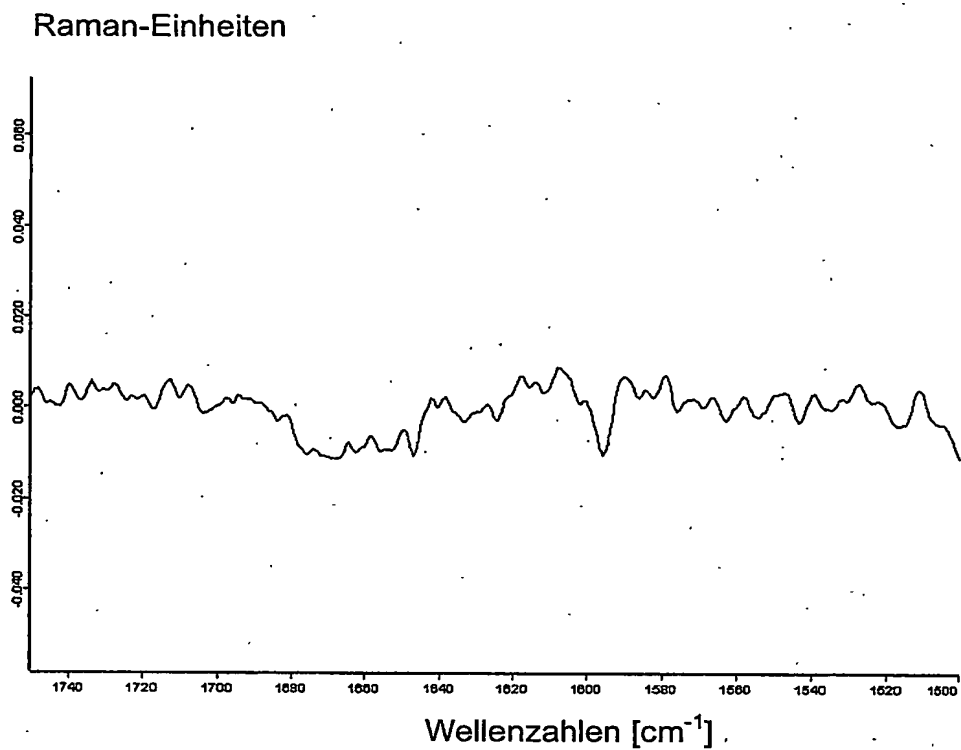


**Abbildung 1a** Differenz-Ramanspektrum (= Spektrum Tablette – Spektrum Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) von Tabletten des Beispiels 6 vor Rehydratisierung Vardenafil HCl wasserfrei nicht rehydratisierte Tabletten.

Raman-Einheiten



**Abbildung 1b** Differenz-Ramanspektrum (= Spektrum Tablette – Spektrum Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) von Tabletten des Beispiels 6 nach Rehydratisierung Vardenafil HCl wasserfrei rehydratisierte Tablette



**Beispiel 7**

37 kg Lacktabletten, die entsprechend Beispiel 6 hergestellt wurden, werden nach der Lackierung in einem Tablettenfass für 3 Tage über eine Begasungslanze mit 40 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 21°C und 84 % relativer Feuchte behandelt.

5

**Beispiel 8**

12,3 kg Vardenafil HCl Trihydrat, 30,2 kg mikrokristalline Cellulose und 2,24 kg gesiebtes Crospovidone werden gemischt. Diese Mischung wird mit weiteren 238 kg mikrokristalliner Cellulose und 12,8 kg gesiebttem Crospovidone gemischt, walz – granuliert und mit 1,5 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 3,0 kg gesiebttem Magnesiumstearat nachgemischt. Diese Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu runden Tabletten von 5,5 mm Durchmesser und einer Masse von 72 mg verpresst. Die Tabletten werden mit 5,74 kg Hypromellose, 1,91 kg Macrogol 400, 1,57 kg Titandioxid, 319 g Eisenoxid gelb und 25,5 g Eisenoxid rot lackiert. Die Lacktabletten werden in zwei Teilchargen zu etwa 140 kg rehydratisiert indem sie in einer Glatt Lackieranlage vom Typ 1250 für 5 Stunden mit 2000 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 16 g Feuchte / kg bei 25°C (entsprechend 80 % relativer Luftfeuchte) behandelt werden.

10

15

20

**Beispiel 9**

600 g Tabletten bestehend aus 5,926 mg Vardenafil HCl Trihydrat, 4,35 mg Crospovidone, 0,87 mg Magnesiumstearat, 75,419 mg mikrokristalliner Cellulose und 0,435 mg kolloidalem Siliciumdioxid werden in einem Kugelcoater mit einer organischen Lacklösung bestehend aus 6,65 % Celluloseacetat, 0,35 % PEG 3350, 92,535 % Aceton und 0,465 % Wasser beschichtet bis ein Lackauftrag von 82,76 g erreicht ist. Die lackierten Tabletten werden für 24 Stunden auf Hordenblechen bei 25°C / 80 % relativer Luftfeuchte behandelt.

25

30

**Beispiel 10**

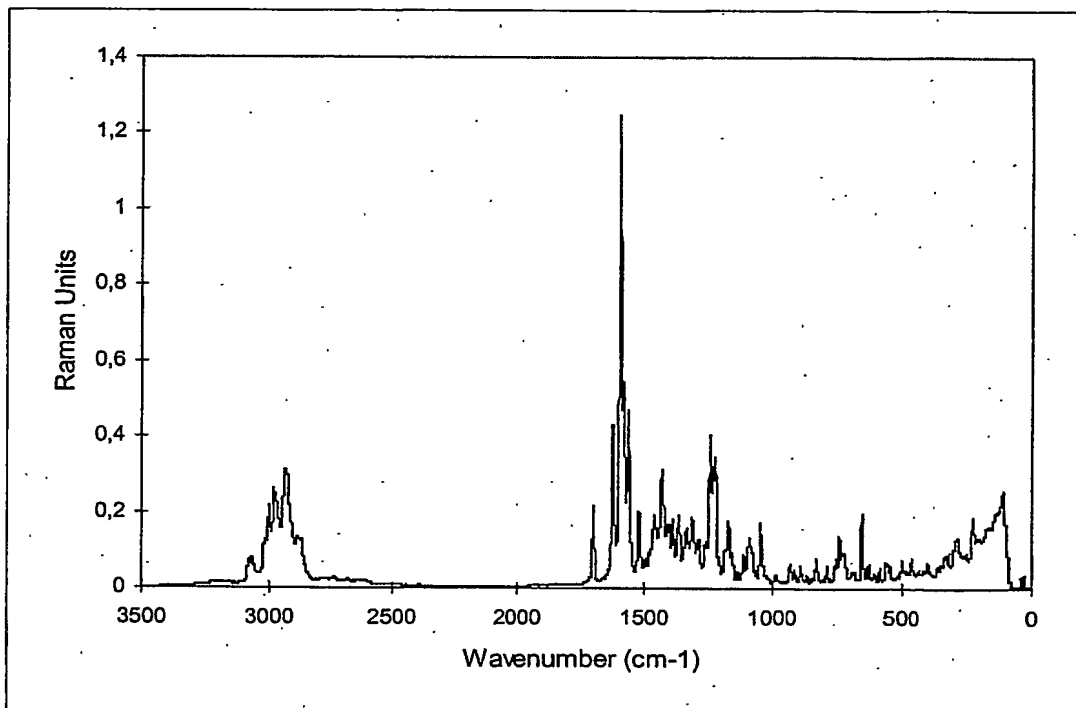
Es werden Tabletten wie im Beispiel 6 beschrieben hergestellt. Die Tabletten werden nach der Lackierung in Blisterpackungen eingesiegelt, welche aus 20 µm Aluminium- mit 3,5 g/m<sup>2</sup> PP- Verbundfolie und 300 µm farbloser und transparenter PP – Folie bestehen. Die Blisterpackungen werden über sechs Monate kontrolliert bei 25 °C und 60 % relativer Luftfeuchte inkubiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den so behandelten Tabletten *entspricht* der Trihydratform.

**Beispiel 11**

Das Vorliegen der Trihydratform von Vardenafil HCl in der fertigen überzogenen Tablette wird durch FT Raman Spektroskopie untersucht. Das FT Raman Spektrum von Vardenafil HCl Trihydrat Tabletten zeichnet sich im Gegensatz zu entsprechenden Placebotabletten durch Banden bei 1701 cm<sup>-1</sup>, 1624 cm<sup>-1</sup>, 1594 cm<sup>-1</sup>, 1580 cm<sup>-1</sup>, 1561 cm<sup>-1</sup> und 1518 cm<sup>-1</sup> aus (Abb. 2). Die eindeutige Zugehörigkeit dieser Banden zum Wirkstoff Vardenafil HCl Trihydrat wird wie folgt belegt. Zu Vardenafil HCl Trihydrat existiert eine Einkristallröntgenstrukturanalyse mit deren Hilfe das theoretische zweidimensionale Röntgenpulverdiffraktogramm berechnet wird. Stimmt das von einer gegebenen Probe des Wirkstoffs experimentell erhaltene Röntgenpulverdiffraktogramm mit dem theoretischen Diffraktogramm überein handelt es sich bei der gegebenen Probe eindeutig um Vardenafil HCl Trihydrat. Das FT Raman Spektrum derselben Probe ist somit eindeutig Vardenafil HCl Trihydrat zuzuordnen (Tab.3). Wird diese Substanz getrocknet so treten Banden von 1 bis 4 Anhydratmodifikationen in FT Raman Spektrum auf, z.B. bei ca. 1692 cm<sup>-1</sup> und 1599 cm<sup>-1</sup>. Entsprechend der Menge an in der Probe verblieben Vardenafil HCl Trihydrat reduziert sich die Intensität der zugehörigen Banden im FT Raman Spektrum (Abb.3). Die Abwesenheit der Banden bei ca. 1692 cm<sup>-1</sup> und 1599 cm<sup>-1</sup> im FT Raman Spektrum kann somit zur Prüfung auf vollständige Rehydratisierung von Vardenafil HCl Trihydrat herangezogen werden. Die praktische Vorgehensweise

- 5 hierbei ist wie folgt: vom FT Raman Spektrum einer gegebenen Tablette wird das FT Raman Spektrum von Vardenafil HCl Trihydrat und das FT Raman Spektrum der wirkstofffreien Tablette der entsprechenden Formulierung subtrahiert. Verbleibende Raman Intensitäten, die grösser als das spektrale Rauschen und  $> 0$  sind, sind Banden anderer Komponenten als der in der wirkstofffreien Tablette und Vardenafil HCl Trihydrat enthaltenen. In Fall von Vardenafil HCl Tabletten sind dies z.B. Banden von 1 bis 4 Anhydratmodifikation von Vardenafil HCl.

Abbildung 2: Raman-Spektrum von Vardenafil HCl  $3 \text{ H}_2\text{O}$



**Tabelle 3:** Bandentabelle des Raman-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]		
197	927	1424
260	1045	1456
297	1089	1517
313	1110	1561
390	1167	1581
460	1216	1594
499	1224	1623
583	1236	1701
624	1253	2940
649	1281	2983
733	1306	3002
746	1326	
778	1357	
817	1381	
882	1395	

Abbildung 3: Nachweis der Trihydratform von Vardenafil HCl in einer 20mg  
Tablette

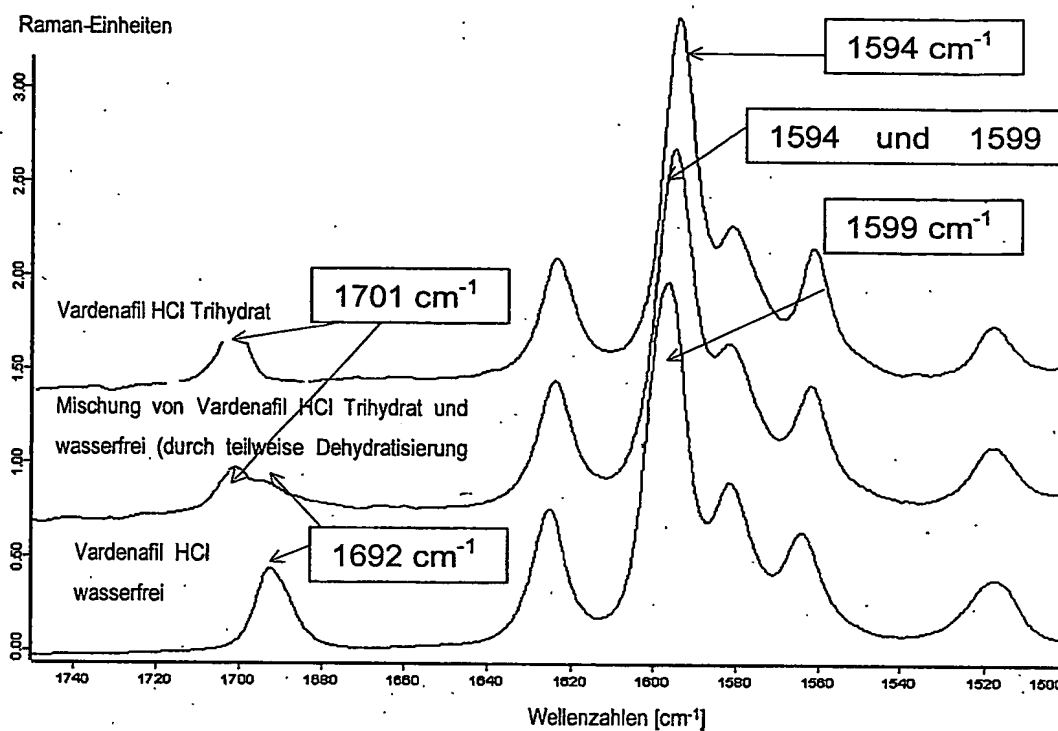
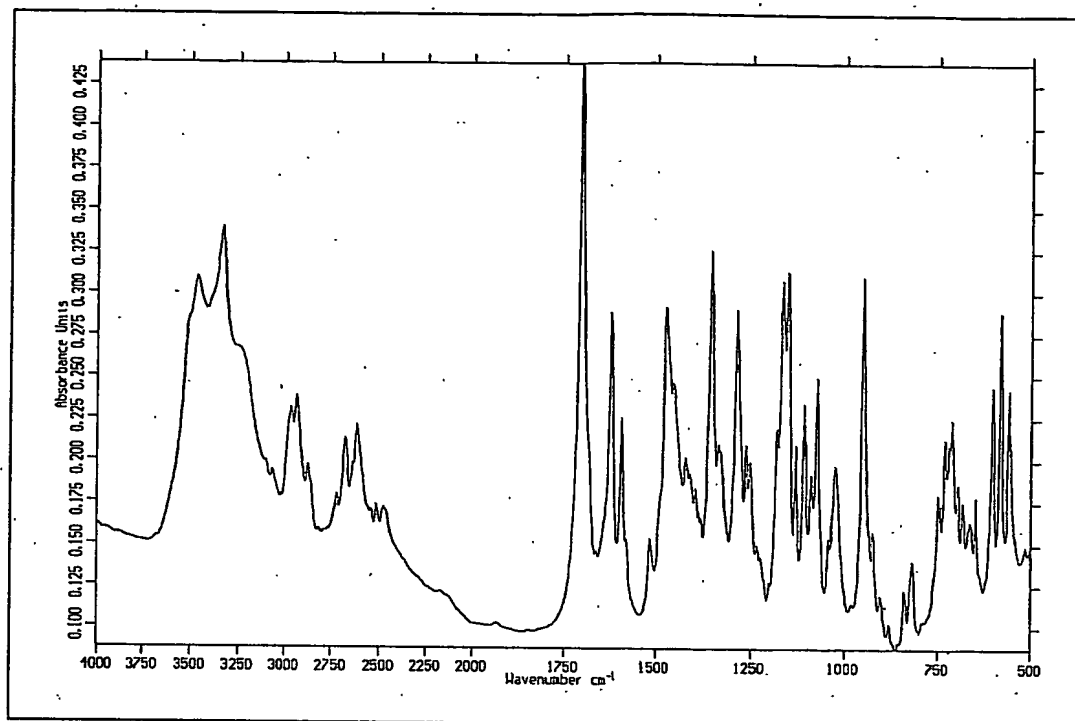


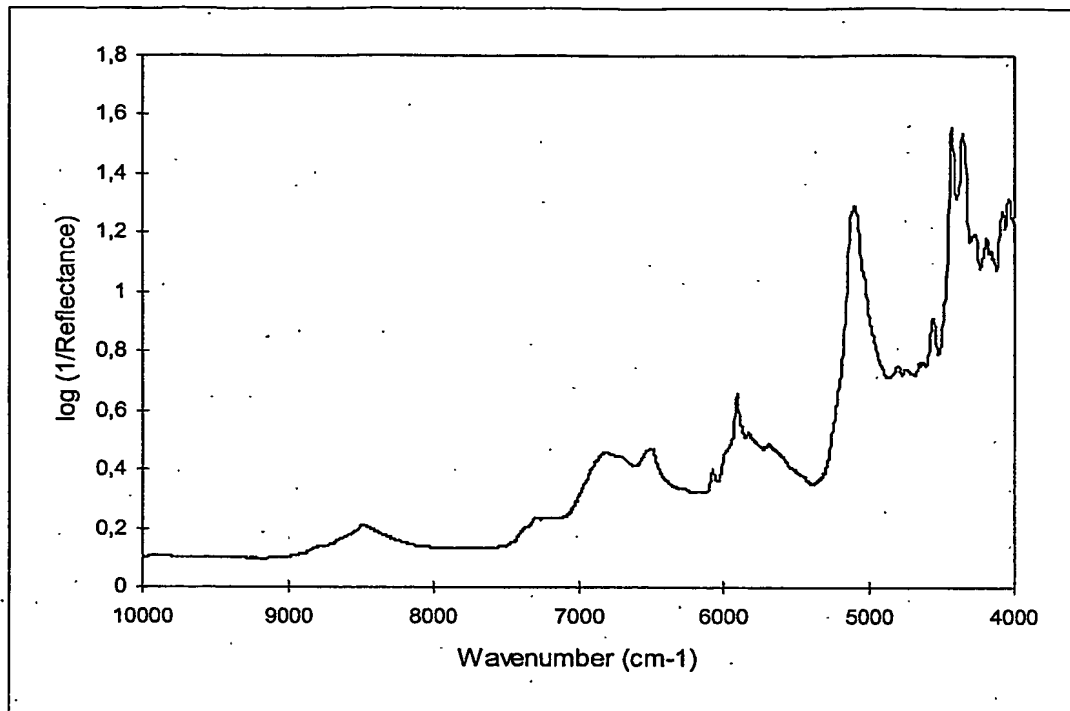
Abbildung 4: IR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O



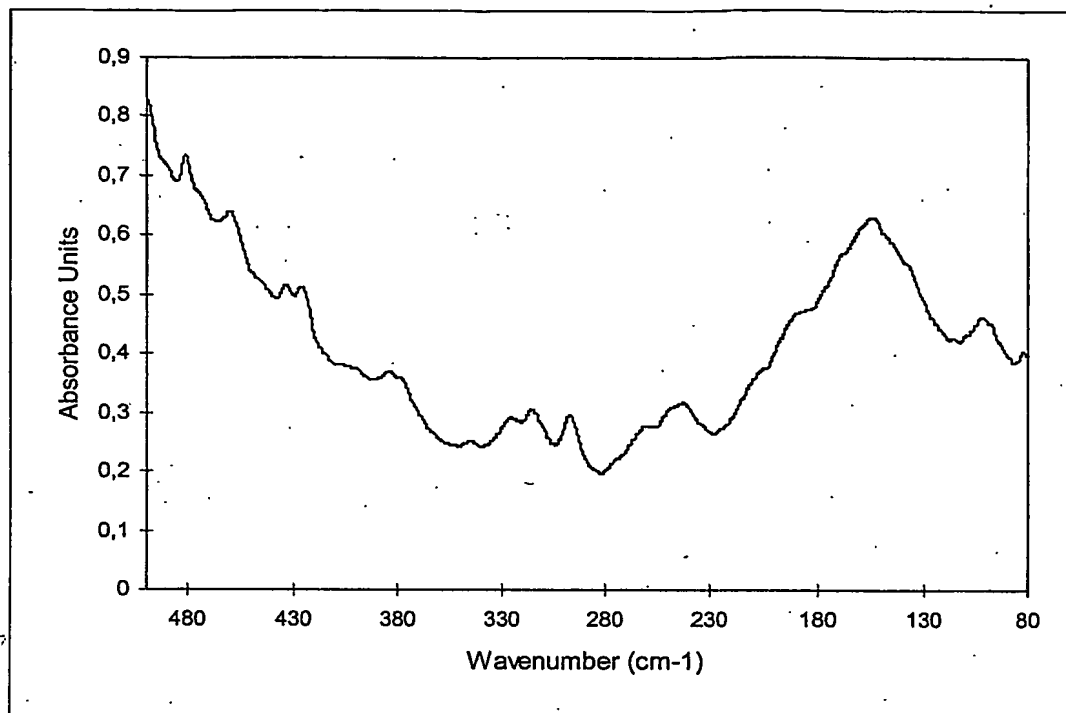


**Tabelle 4:** Bandentabelle des IR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]			
515	906	1253	1707
560	927	1264	1935
583	954	1289	2478
604	983	1339	2517
648	1026	1357	2544
663	1043	1382	2621
684	1074	1388	2641
697	1089	1395	2680
714	1108	1411	2722
721	1132	1421	2875
732	1153	1454	2934
745	1168	1475	2967
751	1182	1517	3068
820	1202	1580	3332
841	1226	1594	3467
882	1236	1623	

**Abbildung 5:** NIR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**Tabelle 5:** Bandentabelle des NIR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]	
4041	4804
4083	5107
4165	5694
4192	5833
4266	5911
4353	6080
4428	6501
4556	6818
4655	8479
4744	

**Abbildung 6:** FIR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**Tabelle 6:** Bandentabelle des FIR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]	
82	326
102	345
115	384
154	426
243	434
259	460
297	481
315	

Abbildung 7:  $^{13}\text{C}$ -Festkörper NMR Spektrum von von Vardenafil HCl  $3\text{ H}_2\text{O}$

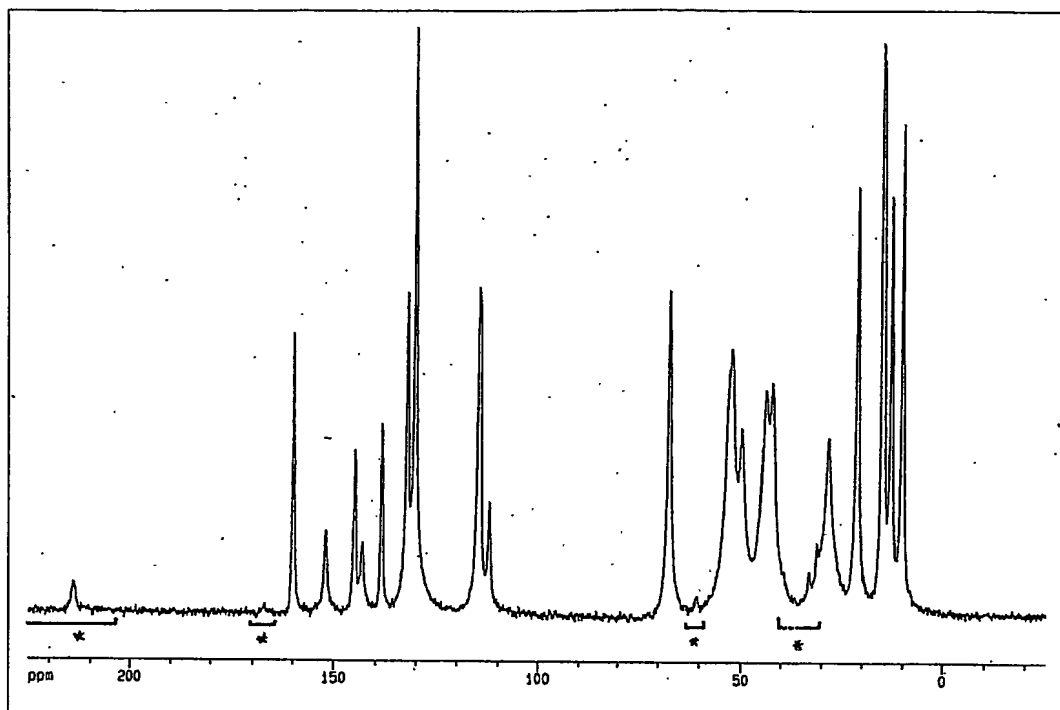
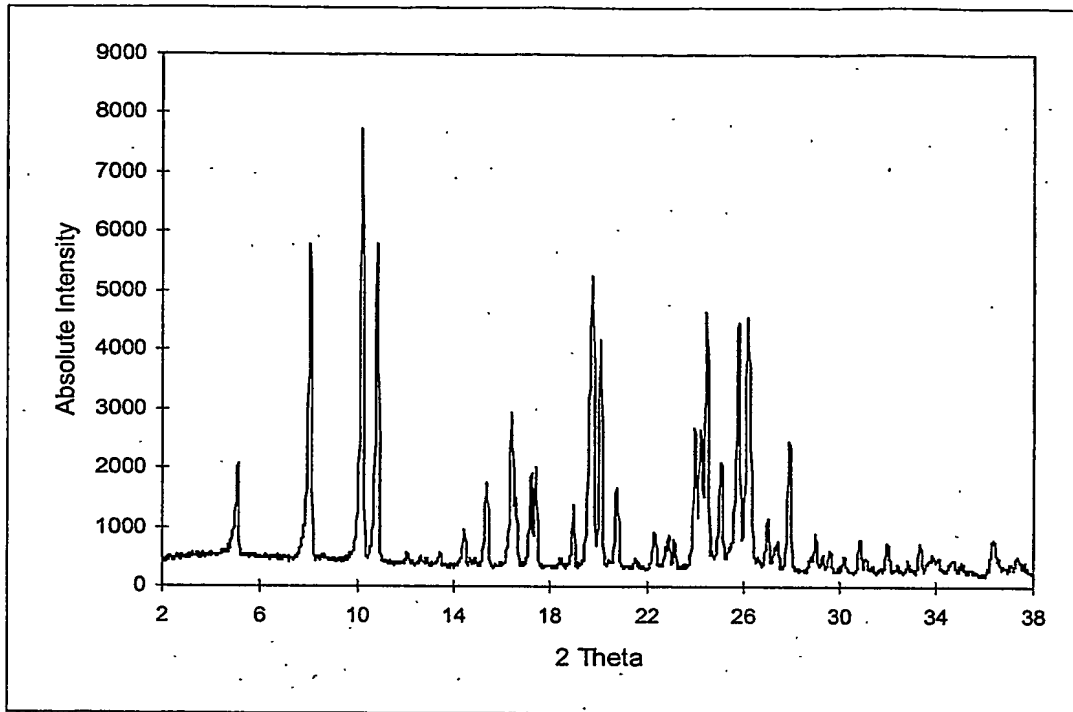


Tabelle 7: Bandentabelle des  $^{13}\text{C}$ -Festkörper NMR Spektrums von Vardenafil  
HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [ppm]	
10,6	67,7
13,3	112,3
15,4	115,0
15,7	130,8
21,7	132,6
28,7	138,8
31,3	143,3
42,6	145,3
44,1	152,1
50,2	160,2
52,8	

Abbildung 8: Röntgendiffraktogramm von Vardenafil HCl  $3 \text{ H}_2\text{O}$



**Tabelle 8: Peakliste des Röntgendiffraktogramms von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**

Peak [2 Theta]	
5,1	22,9
8,1	23,2
10,2	24,0
10,8	24,3
14,4	24,5
15,3	25,1
16,3	25,8
17,2	26,2
17,4	27,0
19,0	27,9
19,7	29,0
20,1	30,9
20,7	32,0
22,3	33,3

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form, dadurch gekennzeichnet, dass
  - a) bei der Herstellung des Arzneimittels Vardenafil Hydrochlorid mit beliebigem Wassergehalt eingesetzt wird,
  - b) auf einer Verarbeitungszwischenstufe oder im Endprodukt das Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen in die Trihydratform überführt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Arzneimittel, überzogene Tabletten hergestellt werden.
3. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verarbeitungszwischenstufe oder das Endprodukt bzw. die überzogene Tablette so lange mit befeuchtetem Gas in Kontakt gebracht werden, bis sich im wesentlichen das Trihydrat gebildet hat.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Gas Luft eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass das eingesetzte Gas eine relative Feuchte von 35 % bis 100 % hat.
6. Arzneimittel erhältlich nach dem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5.
7. Überzogene Tabletten erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 2 bis 5.



8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von sexuellen Dysfunktionen.
- 5 9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der erektilen Dysfunktion.
10. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der erektilen Dysfunktion.

Arzneimittel enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, welche Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen als Trihydrat in fester Form enthalten sowie die nach diesem Verfahren erhältlichen Arzneimittel.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**